

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/035054 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/136,**
31/135, 9/22

Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080 Aachen (DE). **ZIEGLER, Iris** [DE/DE]; Im Dickenbruch 6, 52159 Rott-Roetgen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11806

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Oktober 2002 (22.10.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 52 469.2 24. Oktober 2001 (24.10.2001) DE
102 48 309.4 16. Oktober 2002 (16.10.2002) DE

Veröffentlicht:

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHARMACEUTICAL CONTAINING 3-(3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYL-PROPYL)PHENOL AND PROVIDING DELAYED RELEASE OF THE ACTIVE INGREDIENT

(54) Bezeichnung: 3-(3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYL-PROPYL)PHENOL ENTHALTENDES ARZNEIMITTEL MIT VERZÖGERTER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation which is characterised by delayed release of the active ingredient. Said formulation contains 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol or one of its pharmaceutically acceptable salts in a matrix with delayed release of the active ingredient. Said matrix contains between 1 and 80 wt. % of at least one hydrophilic or hydrophobic polymer as a pharmaceutically acceptable matrix forming agent and exhibits, in vitro, the following dissolution speed: between 3 and 35 wt. % (in relation to 100 wt. % of active ingredient) of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after half an hour, between 5 and 50 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after one hour, between 10 and 75 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after two hours, between 15 and 82 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after three hours, between 30 and 97 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after six hours, more than 50 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after twelve hours, more than 70 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after eighteen hours, and more than 80 wt. % of 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol is released after twenty-four hours.

WO 03/035054 A1

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze in einer Matrix enthält, mit verzögerter Wirkstofffreisetzung enthält, wobei die Matrix 1 bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymere als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner enthält und in vitro die folgende Auflösungsgeschwindigkeit aufweist: 3-35 Gew.-% (bezogen auf 100 Gew.-% Wirkstoff) 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 0,5 Stunden freigesetzt, 5-50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 1 Stunde freigesetzt, 10-75 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 2 Stunden freigesetzt, 15-82 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 3 Stunden freigesetzt, 30-97 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 6 Stunden freigesetzt, mehr als 50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 12 Stunden freigesetzt, mehr als 70 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 18 Stunden freigesetzt, mehr als 80 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 24 Stunden freigesetzt.



- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(GRA 3066)

3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol enthaltendes
Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze in einer Matrix enthält.

3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol ist aus der EP 0 693 475 B1 als ein analgetisch wirksames Arzneimittel bekannt und kann oral appliziert werden. Die üblichen Formulierungen für die orale Verabreichung von 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol führen zu einer raschen Freisetzung des Wirkstoffs im Gastrointestinaltrakt, so daß seine analgetische Wirkung schnell einsetzt. Zugleich beobachtet man ein rasches Abklingen der Wirkung. Somit erfordert die Behandlung starker chronischer Schmerzen mit 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol bislang die Verabreichung des Arzneimittels in relativ kurzen Abständen, beispielsweise vier- bis sechsmal täglich, um so eine ausreichende Wirkstoffkonzentration im Blutplasma des Patienten zu gewährleisten. Die Notwendigkeit einer häufigen Dosierung führt jedoch leicht zu Fehlern bei der Einnahme sowie zu unerwünschten Plasmakonzentrationsschwankungen, was der Patientencompliance und dem therapeutischen Nutzen abträglich ist, insbesondere bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände. Eine pharmazeutische Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung (Retardformulierung) für die orale Applikation des Wirkstoffs 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol ist daher wünschenswert.

Im Stand der Technik sind allgemein Retardformulierungen für eine große Zahl verschiedener Wirkstoffe bekannt. Übliche Retardierungsformen sind u.a. Überzugsretardierungen und Matrixretardierungen.

5 Im Falle von Überzugsretardierungen, wie sie z.B. in der DE 36 25 458 A1 beschrieben sind, wird der einen Wirkstoff enthaltende Kern einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einem die Freisetzung des Wirkstoffs verzögernden Überzug aus einem oder mehreren hydrophilen und/oder hydrophoben Polymeren versehen.

10 Bei Matrixretardierungen ist der Wirkstoff in einer aus einem oder mehreren Trägermaterialien gebildeten Matrix enthalten, welche die Freisetzung des Wirkstoffs steuert. So offenbart beispielsweise die DE 33 09 516 A1 ein Verfahren zur Herstellung von Matrixformulierungen mit

15 Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Trägermaterial und zum Teil verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs, wobei das Trägermaterial nicht mehr als ein Drittel des Gewichts der Formulierung ausmacht und aus mindestens einer Hydroxypropylmethylcellulose besteht, die einen Methoxygehalt von 16-24 Gew.-%, einen Hydroxypropylgehalt von 4-32

20 Gew.-% und ein zahlenmäßig durchschnittliches Molekulargewicht von mindestens 50.000 aufweist. Die in der DE 33 09 516 A1 offenbarten Formulierungen enthalten HPMCs mit Viskositäten (in 2 gew.-%iger wässriger Lösung bei 20 °C) zwischen 15 und 30.000 cPs (15 bis 30.000 mPa·s). Ein vom pH-Wert des Auflösungsmediums unabhängiges

25 Freisetzungsverhalten wird in der DE 33 09 516 A1 nicht offenbart.

30 Es ist somit eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol enthaltende pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung bereitzustellen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch eine pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Freisetzung, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Matrix mit verzögerter Wirkstofffreisetzung enthält,

5 wobei die Matrix 1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 80 Gew.-%, eines oder mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymere als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner enthält und in vitro die folgende Freisetzungsgeschwindigkeit aufweist, gemessen unter Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75 U/min in einem Puffer (gemäß Ph. Eur.) bei 10 einem pH-Wert von 6,8 bei 37 °C und unter UV-spektrometrischer Detektion:

15 3-35 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol (bezogen auf 100 Gew.-% Wirkstoff) nach 0,5 Stunden freigesetzt, 5-50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 1 Stunde freigesetzt, 10-75 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 2 Stunden freigesetzt, 15-82 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 3 Stunden freigesetzt, 20 30-97 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 6 Stunden freigesetzt, mehr als 50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 12 Stunden freigesetzt, mehr als 70 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 18 Stunden freigesetzt, 25 mehr als 80 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 24 Stunden freigesetzt.

30 Es hat sich überraschend gezeigt, daß die erfindungsgemäße Formulierung den Wirkstoff 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol bei oraler Verabreichung verzögert freisetzt und sich somit für eine Verabreichung im Abstand von mindestens 12 Stunden eignet. Die erfindungsgemäße

Formulierung erlaubt demnach eine Schmerztherapie, in deren Verlauf das Analgetikum 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nur noch einmal täglich, z.B. im Abstand von 24 h, oder zweimal täglich, vorzugsweise im Abstand von 12 Stunden, verabreicht werden muß, um 5 eine ausreichende Plasmakonzentration des Wirkstoffs zu gewährleisten. Eine entsprechende Wirkdauer und die Aufrechterhaltung ausreichender Blutplasma-Spiegel wird durch Simulationsstudien und experimentelle Untersuchungen belegt.

10 Besonders überraschend ist dabei, daß die erfindungsgemäße Formulierung nicht nur aufgrund der verzögerten Freisetzung eine langandauernde therapeutische Wirksamkeit über einen relativ langen Zeitraum (mindestens 12 Stunden) gewährleistet, sondern zugleich bei der ersten Einnahme des Arzneimittels ein rasches Anfluten des Wirkstoffs im 15 Plasma ermöglicht, was zu einer raschen Schmerzlinderung beim Patienten führt ("rapid onset"). Damit kann bei Verabreichung der erfindungsgemäßen Formulierung an einen Schmerzpatienten dessen Schmerz rasch gelindert werden, ohne daß die analgetische Wirkung ebenso rasch wieder nachlassen würde. Die erfindungsgemäße Formulierung vereinigt damit 20 Eigenschaften einer Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung – schnelle Linderung des Schmerzes durch ausreichend hohe Wirkstoffkonzentration kurz nach Gabe des Arzneimittels – mit Eigenschaften einer Formulierung mit verzögterer Freisetzung – langandauernde analgetische Wirkung aufgrund eines ausreichend hohen 25 Wirkstoffspiegels über längere Zeit. Der Schmerzpatient kann somit durch Einnahme des Analgetikums in der erfindungsgemäßen Formulierung seine Schmerzen wirksam akut bekämpfen und zugleich ohne weitere Maßnahmen und lediglich durch regelmäßige Einnahme im Abstand von 12 (oder 24) Stunden effektiv über einen längeren Zeitraum therapieren.

30 Der Wirkstoff der erfindungsgemäßen Formulierung ist in einer Matrix mit verzögterer Freisetzung enthalten. Es ist jedoch auch denkbar, daß der

Wirkstoff in einer Matrix mit üblichem Freisetzungsverhalten enthalten ist und die verzögerte Freisetzung durch eine Überzugsretardierung erreicht wird.

5 Bei einer weiteren Möglichkeit wird das verzögerte Freisetzungsverhalten durch ein osmotisch getriebenes Freisetzungssystem erreicht.

Für den Fall, daß die erfindungsgemäße Formulierung eine Matrix mit verzögerter Freisetzung enthält, weist die Matrix 1-80 Gew.-% eines oder 10 mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymere als pharmazeutisch annehmbare Matrixbildner auf, beispielsweise Gummis, Celluloseether, Celluloseester, Acrylharze, von Proteinen abgeleitete Materialien, Fette, Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester. Bei der Verwendung hydrophiler Polymere als Matrixbildner ist es bevorzugt, daß die Matrix 5 bis 80 Gew.- 15 % Matrixbildner aufweist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Formulierung, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer 20 Matrix mit verzögter Wirkstofffreisetzung enthält, wobei die Matrix 1 bis 80 Gew.-%, insbesondere 5 bis 80 Gew.-%, eines oder mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymeren als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner enthält und die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner Celluloseether und/oder 25 Celluloseester aufweist, der/die in einer 2 gew.-% wäßrigen Lösung bei 20 °C eine Viskosität von 3.000 bis 150.000 mPa·s aufweist/aufweisen. (Die Viskositätsbestimmung erfolgt dabei mittels Kapillar-Viskosimetrie nach Pharm. Eu.). Die Zusammensetzungen weisen das oben angegebene erfindungsgemäße Freisetzungsprofil auf.

30 Vorzugsweise werden als pharmazeutisch akzeptable Matrixbildner Celluloseether und/oder Celluloseester eingesetzt, die in einer

2 gew.-%igen wäßrigen Lösung bei 20° C eine Viskosität zwischen 10.000, insbesondere 50.000 mPa·s, und 150.000 mPa·s besitzen.

Besonders geeignete pharmazeutisch akzeptable Matrixbildner sind
5 ausgewählt aus der Gruppe der Hydroxypropylmethylcellulosen (HPMC), Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen (HPC), Methylcellulosen, Ethylcellulosen und Carboxymethylcellulosen und sind insbesondere ausgewählt aus der Gruppe der HPMCs, Hydroxyethylcellulosen und HPCs. Am meisten bevorzugt sind HPMCs mit einer Viskosität von ca.
10 100.000 mPa·s, gemessen in einer 2 gew.-%igen wäßrigen Lösung bei 20° C.

Der Wirkstoff 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol kann als solches, d.h. als freie Base, aber auch in Form eines pharmazeutisch 15 akzeptablen Salzes, beispielsweise als Hydrochlorid, vorliegen. Die Herstellung der freien Base ist aus der EP 0 693 475 A1 bekannt. Soweit in der EP 0 693 475 A1 nicht auch die Herstellung pharmazeutisch annehmbarer Salze – wie des Hydrochlorids – offenbart ist, sind diese mittels im Stand der Technik allgemein bekannter Verfahren ausgehend 20 von der freien Base erhältlich.

3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol weist zwei Asymmetriezentren auf, so daß die Verbindung in Form von vier verschiedenen Stereoisomeren vorliegen kann. In der erfindungsgemäßen 25 Formulierung kann 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol als Gemisch aller vier Diastereomeren in beliebigem Mischungsverhältnis, aber auch als Gemisch von zwei oder drei der vier Stereoisomeren oder in stereoisomerenreiner Form vorliegen. Bevorzugte Stereoisomeren sind hierbei (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol und (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, die in der erfindungsgemäßen Formulierung als Gemisch, insbesondere als 1:1-Gemisch (Racemat), oder besonders bevorzugt in isomerenreiner Form

vorliegen können. Unter "Wirkstoff" ist daher für die Zwecke der vorliegenden Erfindung 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol als Mischung verschiedener seiner Stereoisomeren oder als eines seiner reinen Stereoisomeren, jeweils als freie Base oder in Form eines 5 pharmazeutisch annehmbaren Salzes, zu verstehen.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln liegt der verzögert freizusetzende Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 0,5 und 85 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 8 und 40 Gew.-%. 10 Besonders bevorzugt sind Arzneimittel mit einem verzögert freizusetzenden Wirkstoffgehalt zwischen 3 und 70 Gew.-%, insbesondere zwischen 8 und 66 Gew.-%, und einem Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 35 Gew.-%, insbesondere zwischen 10 und 30 Gew.-%. Wird als Wirkstoff das enantiomerenreine (+)-(1S,2S)-3-(3- 15 Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol (oder ein Gemisch der (+)- und (-)-Enantiomeren mit großem Überschuß des (+)-Enantiomeren) verwendet, ist es besonders bevorzugt, daß der Wirkstoffgehalt an der unteren Grenze liegt, d.h. zwischen 0,5 und 25 Gew.-% (bezogen auf das Gesamtgewicht). Wird als Wirkstoff das enantiomerenreine (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol (oder ein Gemisch der (+)- und (-)-Enantiomeren mit großem Überschuß des (-)-Enantiomeren) 20 verwendet, ist es besonders bevorzugt, daß der Wirkstoffgehalt zwischen 16 und 66 Gew.-% liegt. 25 Weitere Bestandteile der Matrix der erfindungsgemäßen Formulierung können ggf. verdauliche langkettige (d.h. mit 8 bis 50 C-Atomen, bevorzugt 12 bis 40 C-Atomen) unsubstituierte oder substituierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Fettalkohole, Fettsäureenglycylester, Mineral- und Pflanzenöle sowie Wachse sein, wobei Kohlenwasserstoffe mit einem Schmelzpunkt zwischen 25° und 90° C bevorzugt sind. Insbesondere sind Fettalkohole bevorzugt, ganz besonders Laurylalkohol, Myristylalkohol, Stearylalkohol, 30 Cetylalkohol und Cetylstearylalkohol. Ihr Gehalt in der Matrix beträgt 0 bis

60 Gew.-%. Alternativ oder zusätzlich können auch Polyethylenglycole mit einem Gehalt von 0 bis 60 Gew.-% in der Matrix enthalten sein.

In den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen können 5 ferner als weitere Bestandteile pharmazeutisch gebräuchliche Hilfsstoffe wie Füllstoffe, beispielsweise Lactose, mikrokristalline Cellulose (MCC) oder Calciumhydrogenphosphat, sowie Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, beispielsweise Talkum, Magnesiumstearat, Stearinsäure und/oder hochdisperses Siliciumdioxid, enthalten sein, deren 10 Gesamtgehalt in der Tablette zwischen 0 und 80 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 5 und 65 Gew.-% liegt.

Vielfach ist die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffes aus einer Darreichungsform vom pH-Wert des Freisetzungsmediums abhängig. 15 Dieser kann während der Gastrointestinalpassage des Arzneimittels in einem pH-Wert-Bereich von unter 1 bis etwa 8 schwanken. Diese Schwankungen können von einer einnehmenden Person zur anderen verschieden sein. Auch kann bei ein und derselben Person von einer Einnahme zur anderen ein unterschiedliches pH-Wert-Zeit-Profil während 20 der Gastrointestinalpassage gegeben sein. Ist die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem Arzneimittel vom pH-Wert abhängig, so kann dies zu unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten in vivo und damit unterschiedlicher Bioverfügbarkeit führen. Die Freisetzungsprofile des Wirkstoffs (in Form der 25 Base oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze) aus einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierung sind jedoch überraschenderweise unabhängig vom pH-Wert, wie er physiologisch während der Gastrointestinalpassage auftreten kann. Die Freisetzungsprofile bei einem Umgebungs-pH-Wert von 1,2, 4,0 und 6,8 sind sowohl untereinander identisch als auch im Vergleich zur Freisetzung 30 während eines pH-Wert-Zeit-Profils von pH 1,2 über pH 2,3 und pH 6,8 bis zu pH 7,2.

Es hat sich gezeigt, daß es für die Erreichung der verzögerten Wirkstofffreisetzung aus der bevorzugt in Tablettenform vorliegenden erfindungsgemäß Formulierung unerheblich ist, ob bei ansonsten 5 unveränderten Abmessungen und unveränderter Zusammensetzung der Tablette, bezogen auf den Wirkstoff, den Matrixbildner und die fakultativen Bestandteile, als Füllstoff ein wasserlöslicher Füllstoff, beispielsweise Lactose, ein unlöslicher, in wäßrigem Medium nicht quellender Füllstoff, beispielsweise Calciumhydrogenphosphat, oder ein unlöslicher, in 10 wäßrigem Medium quellender Füllstoff, beispielsweise mikrokristalline Cellulose, eingesetzt wird. Alle derartigen Arzneimittel zeigen ein einander entsprechendes Freisetzungsverhalten.

Überraschend ist ferner, daß in den erfindungsgemäß Zusammensetzungen bei gegebener Wirkstoffmenge die Menge an 15 Matrixbildner und die Menge der fakultativen Bestandteile jeweils über einen relativ großen Bereich variieren können, ohne daß die therapeutische Wirksamkeit von mindestens 12 h bzw. bei zweimal täglicher Applikation in Frage gestellt werden würde (solange die oben angegebenen 20 Mengengrenzen für Wirkstoff, Matrixbildner und die weiteren, fakultativen Bestandteile eingehalten werden). Eine Wirksamkeit über mindestens 12 h ist z.B. bei einem Wirkstoff-Gehalt von ca. 32,25 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Gesamtzusammensetzung) sowohl in einer 25 Zusammensetzung aus ca. 12,9 Gew.-% HPMC mit einer Viskosität von 100.000 mPa·s als Matrixbildner und einem Gehalt an beispielsweise MCC als Füllstoff von ca. 52,6 Gew.-% als auch in einer Zusammensetzung aus ca. 25,8 Gew.-% derselben HPMC und ca. 39,7 Gew.-% MCC (oder 30 Lactose-Monohydrat) bei sonst gleichen Mengen an Gleit-, Schmier- und Fließregulationsmitteln gewährleistet. Vergleichbares gilt für erfindungsgemäß Zusammensetzungen mit einem höheren oder geringeren Wirkstoff-Gehalt innerhalb der angegebenen Grenzen.

Es sind ferner solche erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bevorzugt, deren t_{max} -Wert im Plasmakonzentrations-Zeit-Diagramm *in vivo* zwischen 2 und 10 h, insbesondere zwischen 3,5 und 6 h und ganz besonders bevorzugt zwischen 4 und 5,5 h nach oraler Verabreichung der

5 Zusammensetzung beträgt, d.h. deren Peak-Plasma-Level in den genannten Zeiträumen auftritt.

Die erfindungsgemäße Formulierung enthält den Wirkstoff 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol als solches und/oder als

10 pharmazeutisch annehmbares Salz in einer Menge von üblicherweise 2,5 bis 800 mg, insbesondere 5 bis 400 mg, ganz besonders bevorzugt 10 bis 250 mg (Gewicht des Wirkstoffs 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol als Hydrochlorid) pro Dosierungseinheit, wobei das

15 Freisetzungsvorverhalten der erfindungsgemäßen Formulierung durch die exakte Menge des Wirkstoffs nicht beeinflußt wird, solange die oben angegebenen Gehaltsgrenzen eingehalten werden. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkstärke der beiden besonders bevorzugten Enantiomeren (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol und (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol ist es bevorzugt, daß das wirkstärkere (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol in einer Menge von 2,5 bis 80 mg, insbesondere 5 bis 40 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 25 mg Wirkstoff (bezogen auf das Hydrochlorid) in den erfindungsgemäßen Formulierungen vorliegt, während das (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol vorzugsweise in einer

20 Menge von 25 bis 800 mg, insbesondere 50 bis 400 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 100 bis 250 mg Wirkstoff (bezogen auf das Hydrochlorid) in den erfindungsgemäßen Formulierungen vorliegt, und zwar unter der Maßgabe, daß die oben angegebenen

25 Gehaltsgrenzen eingehalten werden.

30

Pharmazeutisch annehmbare (oder akzeptable) Salze des Wirkstoffs sind im Sinne dieser Erfindung solche Salze des Wirkstoffs, die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen – verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen können sowohl als einfache Tablette als auch als überzogene Tablette, beispielsweise als Filmtablette oder Drageé vorliegen. Üblicherweise sind die Tabletten rund und bikonvex; möglich sind auch oblonge Tablettenformen, die eine Teilbarkeit der Tablette gestatten. Ferner sind auch Granulate, Spheroide, Pellets oder Mikrokapseln möglich, die in Sachets oder Kapseln gefüllt werden oder zu zerfallenden Tabletten verpreßt werden können.

Für die überzogenen Tabletten können ein oder mehrere Überzugsschichten verwendet werden. Als Überzugsmaterial eignen sich bekannte Hydroxypropylmethylcellulosen mit niedriger Viskosität von ca. 1 bis 100 mPa·s und niedrigem Molekulargewicht von < 10.000 (z.B. Pharmacat 606 mit einer Viskosität von 6 mPa·s in einer 2 gew.-%igen wässr. Lösung bei 20 °C), die das Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen Arzneimittel nur geringfügig beeinflussen. Dem Fachmann bekannte Diffusionsüberzüge, beispielsweise auf Basis von quellbaren, aber wasserunlöslichen Poly(meth)acrylaten, führen zu einer Modulation der Verzögerung der Wirkstofffreisetzung aus erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen. Der wirkstoffhaltige, den Wirkstoff retardiert freisetzende Tablettenkern mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 0,5 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 3 und 70 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt zwischen 8 und 66 Gew.-%, kann mit zusätzlichem Wirkstoff, der nicht retardiert als Initialdosis freigesetzt wird, durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Verfahren, beispielsweise Dragieren, Aufsprühen aus

Lösungen oder Suspensionen oder durch Pulverauftragverfahren, umhüllt sein, ohne daß das für die gewünschte verzögerte Freisetzung bei gleichzeitigem raschen Anfluten des Wirkstoffs zur schnellen Schmerzlinderung bei erster Gabe der erfindungsgemäßen

5 pharmazeutischen Formulierung zwingend erforderlich ist. Weitere Ausführungsformen stellen Mehrschicht- und Manteltabletten dar, bei denen 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze in einer oder mehreren Schichten der Mehrschichttablette mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen

10 0,5 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 3 und 70 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt zwischen 8 und 66 Gew.-% bzw. im Kern der Manteltablette mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 0,5 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 3 und 70 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt zwischen 8 und 66 Gew.-% durch einen

15 pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner retardiert freigesetzt wird und die Freisetzung des Wirkstoffs in einer oder mehreren Schichten der Mehrschichttablette bzw. der äußeren Mantelschicht der Manteltabletten unretardiert erfolgt. Mehrschicht- und Manteltabletten können ein oder mehrere wirkstofffreie Überzüge enthalten.

20 An Stelle einer verzögert freisetzenden Matrix in der pharmazeutischen Formulierung mit verzögterer Freisetzung ist auch die Verwendung einer normal freisetzenden Matrix mit einem die Freisetzung des Wirkstoffs retardierenden Überzug möglich. Dabei kann z.B. der Wirkstoff in einer

25 üblichen Matrix aus mikrokristalliner Cellulose und ggf. weiteren pharmazeutischen Hilfsstoffen, wie etwa Bindemittel, Füllstoffe, Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, enthalten sein, die mit einem Material überzogen bzw. beschichtet werden, welche die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs in wässrigem Medium steuern. Geeignete

30 Beschichtungsmittel sind z.B. wasserunlösliche Wachse und Polymere, wie Polymethacrylate (Eudragit o.ä.) oder wasserunlösliche Cellulosen, insbesondere Ethylcellulose. Ggf. können im Überzugsmaterial auch

wasserlösliche Polymere, wie Polyvinylpyrrolidon, wasserlösliche Cellulosen, wie Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, andere wasserlösliche Mittel, wie Polysorbat 80, oder hydrophile Porenbildner, wie Polyethylenglycol, Lactose oder Mannitol, enthalten sein.

5

Neben oder in Ergänzung zu den Möglichkeiten einer verzögert freisetzenden Matrix in der pharmazeutischen Formulierung mit verzögerter Freisetzung oder einer normal freisetzenden Matrix mit einem die Freisetzung des Wirkstoffs retardierenden Überzug kann auch ein

10

osmotisch getriebenes Freisetzungssystem zum Erreichen einer verzögerten Freisetzung verwendet werden. Bei einem solchen, bevorzugt oralen, Freisetzungssystem ist mindestens eine, bevorzugt sämtliche, Oberfläche/n des Freisetzungssystems, bevorzugt die, die mit dem Freisetzungsmedium in Kontakt steht/stehen oder stehen könnte/können,

15

semipermeabel, vorzugsweise mit einem semipermeablen Überzug ausgestattet, so dass die Oberfläche/n für das Freisetzungsmedium durchlässig, für den Wirkstoff aber im wesentlichen, bevorzugt vollständig, undurchlässig ist/sind, wobei die Oberfläche/n und/oder gegebenenfalls der Überzug wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes

20

aufweist/aufweisen. Der Wirkstoff 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, vorzugsweise (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und/oder (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein

25

pharmazeutisch annehmbares Salz davon, bzw. deren Mischung, kann dabei – muss aber nicht – in einer Matrix vorliegen. Vorzugsweise ist darunter ein System in Tablettenform mit einer Abgabeöffnung, einem osmotischen Arzneimittelkern, einer semipermeablen Membran und einem polymeren Teil, der Druck ausübt, zu verstehen. Ein gutes und bevorzugtes

30

Beispiel für ein solches System ist dabei das OROS®-System der ALZA Corporation, USA, deren Internetauftritt oder andere Produktinformationen Einzelheiten über das OROS®-System enthält. Insbesondere sind dies

auch das OROS® Push-Pull™-System, das OROS® Delayed Push-Pull™-System, das OROS® Multi-Layer Push-Pull™-System, das OROS® Push-Stick System, bzw. auch in bestimmten Fragestellungen das L-OROS™. Ausführungsformen und Beispiele der konkreten Herstellung osmotisch

5 getriebener Freisetzungssystem sind den US Patenten US 4,765,989, US 4,783,337 und US 4,612,008 zu entnehmen, die vollinhaltlich Bestandteil der Beschreibung dieser Erfindung sind.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können beispielsweise nach

10 folgendem allgemeinen Verfahren hergestellt werden:

Die Bestandteile der Zusammensetzung (Wirkstoff, Matrixbildner und fakultative Bestandteile) werden der Reihe nach eingewogen und anschließend auf einer üblichen Siebmaschine gesiebt. Hier kann beispielsweise die Siebmaschine Quadro Comil U10 eingesetzt werden, 15 wobei eine gebräuchliche Siebgröße ca. 0,813 mm beträgt. Die Siebung wird anschließend in einem Containermischer gemischt, z.B. in einem Bohle Containermischer; typische Arbeitsbedingungen sind: Dauer ca. 15 min \pm 45 s bei einer Drehzahl von 20 \pm 1 U/min. Danach wird die erhaltene Pulvermischung auf einer Tablettenpresse zu einer Tablette verpreßt.

20 Hierfür kann z.B. eine Tablettenpresse Korsch EKO mit einem drageegewölbten Rundstempel mit 10 mm Durchmesser Verwendung finden. Alternativ kann auch eine Kompaktierung der Pulvermischung und anschließende Siebung (Comill 3 mm Reibschnitzelsieb und anschließend 1,2 mm Rundlochsieb) der Preßlinge erfolgen, wobei das so entstehende 25 Granulat anschließend wie oben beschrieben unter Zusatz von Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat) auf z.B. einer EKO Tablettenpresse mit 10 mm Rundstempeln verpreßt wird. Die Granulation kann auch durch Naßgranulation auf Basis wäßriger oder organischer Lösungsmittel erfolgen; bevorzugt sind dabei wäßrige Lösungsmittel mit oder ohne geeignete Bindemittel. Das Herstellungsverfahren kann ohne weiteres an 30 die jeweiligen Erfordernisse und die gewünschte Darreichungsform nach im Stand der Technik wohlbekannten Vorgehensweisen angepaßt werden.

Die Herstellung erfindungsgemäßer pharmazeutischer Formulierungen ist durch eine hohe Reproduzierbarkeit der Freisetzungseigenschaften der erhaltenen Zusammensetzungen, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-
5 propyl)phenol oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze enthalten, gekennzeichnet. Während einer Lagerzeit von mindestens einem Jahr unter den üblichen Lagerungsbedingungen gemäß ICH Q1AR-Stability-Testing-Guideline erweist sich das Freisetzungsprofil erfindungsgemäßer Arzneimittel als stabil.

10 Bei täglich ein- oder zweimaliger Einnahme einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierung durch den Patienten wird eine gute therapeutische Wirksamkeit bei anhaltend starken Schmerzen sicher erzielt.

15

Beispiele

Die Beispiele dienen der Illustration der vorliegenden Erfindung und bevorzugter Ausführungsformen, sollen aber ihren Schutzzumfang nicht beschränken.

5

Beispiel 1

Matrixtablett en mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

10 wurden in einer Ansatzgröße von 1000 Tabletten in folgender Weise hergestellt:
 Alle Bestandteile wurden eingewogen und auf einer Siebmaschine Quadro Comil U10 unter Verwendung einer Siebgröße von 0,813 mm gesiebt, in einem Contäiner mischer (Bohle LM 40) 15 min \pm 15 s bei einer Drehzahl
 15 von 20 \pm 1 U/min gemischt und auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse zu drageegewölbten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wölbungsradius von 8 mm und einem mittleren Tablettengewicht von 310 mg gepreßt.

20 Die Freisetzung in vitro wurde bestimmt unter Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75 U/min in 900 ml Puffer pH 6,8 nach Ph. Eur. bei 37 °C und mit UV-spektrometrischem Nachweis und ist in folgender Tabelle wiedergegeben.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	18
60	27
120	41
180	50
240	59
360	71
480	80
600	87
720	93

Beispiel 2

5 3000 Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	200 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa's	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	23 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden analog zu dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

10 Die Freisetzung in vitro wurde wie in Beispiel 1 bestimmt.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	19
60	30
120	46
180	58
240	68
360	84
480	93
720	99

Beispiel 3

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

5

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	40 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FMC)	163 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 3000 Tabletten analog zu dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

Die Freisetzung in vitro wurde wie in Beispiel 1 bestimmt; zusätzlich wurde 10 unter sonst gleichen Bedingungen die Freisetzung bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 U/min und 100 U/min ermittelt.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] bei 50 U/min	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] bei 75 U/min	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] bei 100 U/min
0	0	0	0
30	20	20	21
60	35	33	35
120	54	51	53
180	67	63	66
240	76	73	76
360	89	87	89
480	97	95	97
600	100	100	100

Beispiel 4

5 Matrixtableten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa's	80 mg
Lactose-Monohydrat 230 (Fa. Meggle)	123 mg
Hochdisperzes Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 200 Tabletten analog zu dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

10

Die Freisetzung in vitro wurde wie in Beispiel 1 bestimmt.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	16
60	26
120	39
180	49
240	57
360	71
480	81
600	87
720	92

Beispiel 5

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

5

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPas	40 mg
Cellactose 80 (Fa. Meggle)	163 mg
Hochdisperzes Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 100 Tabletten analog zu dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

10 Die Freisetzung in vitro wurde wie in Beispiel 1 bestimmt.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	18
60	31
120	48
180	61
240	71
360	84
480	91
600	95
720	97

Beispiel 6

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

5

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	80 mg
Ludipress (Fa. BASF)	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 100 Tabletten analog zu dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

Die Freisetzung in vitro wurde wie in Beispiel 1 bestimmt.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	17
60	27
120	40
180	51
240	59
360	72
480	82
600	89
720	93

Beispiel 7

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

5

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	50 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	40 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102, Fa. FMC)	163 mg
Lactose 200 (Fa. Meggle)	50 mg
Hochdisperzes Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 200 Tabletten analog zu dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

10 Die Freisetzung in vitro wurde wie in Beispiel 1 bestimmt.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	18
60	31
120	49
180	61
240	70
360	82
480	90
600	94
720	96

Beispiel 8

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

5

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Cellactose (Fa. Meggle)	72,5 mg
Hydroxyethylcellulose (Natrosol 250 HX von Fa. Herkules)	12,5 mg
Cutina HR (Fa. Henkel)	130 mg
Talkum	3 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Gesamtmenge	320 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 200 Tabletten wie folgt hergestellt:

Der Wirkstoff, Cellactose, Natrosol und Cutina wurden gemischt, dann im Trockenschrank auf 80 °C erhitzt und in einem Kenwood Chef-

10 Küchenmischer granuliert. Das abgekühlte Granulat wurde durch ein 1 mm-Sieb gesiebt. Nach Abmischen mit Magnesiumstearat und Talkum wurde das Granulat auf einer EK 0 Exzeterpresse (Korsch) zu 6 x 15 mm großen Oblong-Tabletten mit Brückkerbe verpreßt.

15 Die Freisetzung in vitro wurde wie in Beispiel 1 bestimmt.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	28
60	39
120	56
180	68
240	80
360	97
390	99

Beispiel 9

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

5

(+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	10 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102, Fa. FMC)	213 mg
Lactose 200 (Fa. Meggle)	50 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 100 Tabletten analog zu dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

10 Die Freisetzung in vitro wurde wie in Beispiel 1 bestimmt.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	15
60	24
120	36
180	44
240	51
360	61
480	69
600	75
720	79

Beispiel 10

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

5

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FMC)	63 mg
Hochdisperzes Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	250 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 100 Tabletten analog zu dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

10 Die Freisetzung in vitro wurde unter folgenden Bedingungen bestimmt:
 (A) Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75 U/min in 900 ml Puffer pH 7,2 nach USP 22 bei 37 °C und mit UV-spektrometrischem Nachweis
 (B) Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75 U/min, wobei von 0-30 min ein pH von 1,2, von 30-120 min ein pH von 2,3, von 120-180 min ein pH von 6,5 und für die restliche Versuchszeit ein pH von 7,2 eingestellt

15

wurde. Die Tabelle gibt die Ergebnisse für beide Versuchsbedingungen wieder:

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] unter Bedingung (A)	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] unter Bedingung (B)
0	0	0
30	19	20
60	29	30
120	43	44
180	54	55
240	63	65
360	78	80
480	87	90
600	94	97
720	98	100

5 Der Versuch zeigt, daß das Freisetzungerverhalten der erfindungsgemäßen Formulierungen unabhängig vom pH-Wert des Freisetzungsmediums ist.

Beispiel 11

10 Pellets folgender Zusammensetzung

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose(L-HPC LH 31 von Fa. Shinetsu	75 mg
Aquacoat (wäsr. Ethylcellulose-Dispersion; von Fa. FMC) (als Trockensubstanz gerechnet)	20 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, Fa. FMC)	75 mg
Dibutylsebacat (DBS)	4 mg
Tween 80	0,4 mg
Gesamtmenge	274,4 mg

wurden wie folgt hergestellt:

Der Wirkstoff, Avicel und L-HPC wurden in einem Planetenmischer (Kenwood K-Mischer) 10 min gemischt und anschließend mit Wasser granuliert. Das feuchte Granulat wurde im Nica-Extruder mit einer 0,8 x 0,8 mm Matrize extrudiert und dann 10 min im Nica-Spheronizer bei 500 U/min ausgerundet (Beladung 1 kg). Die Pellets wurden über Nacht im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet und anschließend in Siebfraktionen klassiert.

5 Pellets der Größe 0,6-1,0 mm (Ausbeute ca. 95%) wurden in der WSG (Glatt GPCG1 mit Wurstereinsatz) bei Zulufttemperaturen von 60 °C (Produkttemperatur 40 °C) mit einer wäßrigen Dispersion aus Aquacoat und DBS (20 %, berechnet auf Aquacoat Feststoffgehalt) überzogen, so daß sie eine Gewichtszunahme von 9,8 % (bezogen auf das Ausgangsgewicht) aufwiesen. Die Herstellung der Dispersion erfolgte gemäß Herstellerangaben (FA. FMC), wobei das DBS zusammen mit

10 Tween 80 in einer Teilmenge des Wassers homogenisiert und dann zur verdünnten Aquacoat-Dispersion hinzugegeben wurde. Die fertige Dispersion hatte einen Feststoffgehalt von 20 Gew.-% und wurde mind. 3h gerührt. Die überzogenen Pellets wurden in der WSG getrocknet und im Trockenschrank getempert (2h bei 60 °C). Die Prüfung der Freisetzung

15 erfolgte analog Beispiel 1, jedoch nach der Körbchenmethode bei 100 U/min.

20

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	5
60	15
120	28
180	43
240	56
360	73
480	82
600	87
720	90

Ansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Freisetzung,
die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein
5 pharmazeutisch annehmbares Salz davon
in einer Matrix mit verzögerter Wirkstofffreisetzung enthält,
wobei die Matrix 1 bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophiler
oder hydrophober Polymeren als pharmazeutisch annehmbaren
Matrixbildner enthält und
10 in vitro die folgende Freisetzungsgeschwindigkeit aufweist,
gemessen unter Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75
U/min in einem Puffer (gemäß Ph. Eur.) bei einem pH-Wert von 6,8
bei 37 °C und unter UV-spektrometrischer Detektion:
3-35 Gew.-% (bezogen auf 100 Gew.-% Wirkstoff) 3-(3-
15 Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol nach 0,5 Stunden
freigesetzt,
5-50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol
nach 1 Stunde freigesetzt,
10-75 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol
20 nach 2 Stunden freigesetzt,
15-82 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol
nach 3 Stunden freigesetzt,
30-97 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol
nach 6 Stunden freigesetzt,
25 mehr als 50 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-
propyl)phenol nach 12 Stunden freigesetzt,
mehr als 70 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-
propyl)phenol nach 18 Stunden freigesetzt,
mehr als 80 Gew.-% 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-
30 propyl)phenol nach 24 Stunden freigesetzt.

2. Pharmazeutische Formulierung mit verzögerter Freisetzung, die 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Matrix mit verzögerter Wirkstofffreisetzung enthält, wobei die Matrix 1 bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer hydrophiler oder hydrophober Polymeren als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner enthält und als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner Celluloseether und/oder Celluloseester aufweist, der/die in einer 2 gew.-% wäßrigen Lösung bei 20 °C eine Viskosität von 3.000 bis 150.000 mPa·s aufweist.

5 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner Celluloseether und/oder Celluloseester aufweist, der/die in einer 2 gew.-% Lösung bei 20 °C eine Viskosität von 10.000 bis 150.000 mPa·s aufweist/aufweisen.

10 4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner Celluloseether und/oder Celluloseester aufweist, der/die in einer 2 gew.-% Lösung bei 20 °C eine Viskosität von 50.000 bis 150.000 mPa·s aufweist/aufweisen.

15 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner mindestens eine Substanz enthält, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die Hydroxypropylmethylcellulosen (HPMC), Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen (HPC), Methylcellulosen, Ethylcellulosen und Carboxymethylcellulosen umfaßt.

20

25

30

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als pharmazeutisch annehmbaren Matrixbildner mindestens eine Substanz enthält, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die Hydroxypropylmethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen und Hydroxypropylcellulosen umfaßt.
- 5
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt des verzögert freizusetzenden Wirkstoffs zwischen 0,5 und 85 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 8 und 40 Gew.-% liegt.
- 10
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt des verzögert freizusetzenden Wirkstoffs zwischen 3 und 70 Gew.-%, insbesondere zwischen 8 und 66 Gew.-%, und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 35 Gew.-%, insbesondere zwischen 10 und 30 Gew.-%, liegt.
- 15
- 20 9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Peak-Plasma-Level des Wirkstoffs in vivo nach 2 h bis 10 h, insbesondere nach 3,5 h bis 6 h erreicht wird.
- 25 10. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthält.
- 30 11. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-

ethyl-2-methyl-propyl)phenol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthält.

12. Tablette für die 2-mal tägliche orale Verabreichung von 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, enthaltend eine pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11806

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/135 A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 693 475 A (GRUENENTHAL GMBH) 24 January 1996 (1996-01-24) cited in the application * Beispiele 24, 25 * -----	1-12

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 February 2003	20/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Büttner, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11806

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0693475	A 24-01-1996	DE	4426245 A1	22-02-1996
		AT	163176 T	15-02-1998
		AU	685644 B2	22-01-1998
		AU	2713895 A	08-02-1996
		BR	9502390 A	27-02-1996
		CA	2154424 A1	24-01-1996
		CN	1125221 A , B	26-06-1996
		CZ	9501904 A3	15-05-1996
		DE	59501431 D1	19-03-1998
		DK	693475 T3	23-09-1998
		EP	0693475 A1	24-01-1996
		ES	2115298 T3	16-06-1998
		FI	953523 A	24-01-1996
		GR	3026326 T3	30-06-1998
		HK	1005062 A1	18-12-1998
		HU	74100 A2	28-11-1996
		IL	113901 A	09-05-1999
		JP	8099939 A	16-04-1996
		NZ	272623 A	27-02-1996
		PL	309734 A1	05-02-1996
		RU	2150465 C1	10-06-2000
		SI	693475 T1	30-06-1998
		US	6248737 B1	19-06-2001
		US	2002010178 A1	24-01-2002
		ZA	9506118 A	31-05-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11806

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/135 A61K9/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 693 475 A (GRUENENTHAL GMBH) 24. Januar 1996 (1996-01-24) in der Anmeldung erwähnt * Beispiele 24, 25 * -----	1-12

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. Februar 2003	20/02/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Büttner, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11806**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____

2. Ansprüche Nr. **1-12 (teilweise)** weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-12 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-12 beziehen sich auf ein Produkt charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich das Freisetzungprofil. Auf Grund der Eigenschaften der funktionellen Merkmale kann nicht garantiert werden, daß die durchgeführte Suche komplett ist.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Zusammensetzungen, die die Voraussetzungen der funktionellen Merkmale erfüllen, im Stand der Technik nicht identifiziert wurden.

Die Suche wurde auf Grund der funktionellen Merkmale und der in der Beschreibung gegebenen Beispiele durchgeführt.

Es wird ferner darauf hingewiesen, daß die Sachprüfung nur in dem selben Ausmaß durchgeführt werden kann, wie die Recherche.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11806

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0693475	A 24-01-1996	DE 4426245 A1	22-02-1996
		AT 163176 T	15-02-1998
		AU 685644 B2	22-01-1998
		AU 2713895 A	08-02-1996
		BR 9502390 A	27-02-1996
		CA 2154424 A1	24-01-1996
		CN 1125221 A , B	26-06-1996
		CZ 9501904 A3	15-05-1996
		DE 59501431 D1	19-03-1998
		DK 693475 T3	23-09-1998
		EP 0693475 A1	24-01-1996
		ES 2115298 T3	16-06-1998
		FI 953523 A	24-01-1996
		GR 3026326 T3	30-06-1998
		HK 1005062 A1	18-12-1998
		HU 74100 A2	28-11-1996
		IL 113901 A	09-05-1999
		JP 8099939 A	16-04-1996
		NZ 272623 A	27-02-1996
		PL 309734 A1	05-02-1996
		RU 2150465 C1	10-06-2000
		SI 693475 T1	30-06-1998
		US 6248737 B1	19-06-2001
		US 2002010178 A1	24-01-2002
		ZA 9506118 A	31-05-1996